

L2 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2000 DERWENT INFORMATION LTD
AN 1997-483908 [45] WPIDS
DNC C1997-153788
TI Moisture-proof, easily water-disintegrable coating formulation - comprises
under coating of water-soluble polymer, wax coating and over coating of
water-soluble polymer on film coating formulation.
DC A98 B07
PA (AMAN) AMANO PHARM KK
CYC 1
PI JP 09218817 A 19970819 (199745)* 5p A81K009-28 <—
ADT JP 09218817 A JP 1996-47961 19980208
PRAI JP 1996-47961 19980208
IC ICM A81K009-28
ICS A81K009-52; A81K047-32; A81K047-38; A81K047-44; C08L001-28;
C08L039-06; C08L091-06
AB JP 09218817 A UPAB: 19971113
A moisture-proof, easily water-disintegrable coating formulation has an
under coating of a water-soluble polymer, a wax coating and an over
coating of a water-soluble polymer on a film coating formulation.
Preferably the wax layer is treated by heat melting. Preferably the amount
of wax coating is 0.5-2.0 wt. % with respect to the amount of the
formulation.
USE - The formulation is used in tablets, granules, pills and
powdered of drugs, foods, feed and industrial products.
ADVANTAGE - The formulation is moisture-proof and easily
disintegrable by water and permits easy wax coating.
Dwg.0/0
FS CPI
FA AB: DCN
MC CPI: A12-V01; A12-W09; B04-C02A2; B04-C03B

CAS 検索結果

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-216817

(43)公開日 平成9年(1997)8月19日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	9/28		A 6 1 K 9/28	Z
	9/52		9/52	R
	47/32		47/32	D
	47/38		47/38	D
	47/44		47/44	D
審査請求 未請求 請求項の数5 F D (全 5 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号 特願平8-47961

(22)出願日 平成8年(1996)2月8日

(71)出願人 000216162

天野製薬株式会社

愛知県名古屋市中区錦1丁目2番7号

(72)発明者 木俣 六司

愛知県西春日井郡西春町大字九之坪西城屋

敷51 天野製薬株式会社中央研究所内

(54)【発明の名称】 防湿性且つ易水崩壊性コーティング製剤

(57)【要約】

【目的】医薬、食品、飼料、工業用品において、フィルムコーティング製剤として用いられる錠剤、顆粒剤、丸剤、細粒等における防湿性且つ易水崩壊性ワックスコーティング技術を提供する。

【構成】フィルムコーティング製剤に水溶性ポリマーのアンダーコーティング、ワックスコーティング及び水溶性ポリマーのオーバーコーティングの3層のコーティングをしてなることを特徴とする防湿性且つ易水崩壊性コーティング製剤に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】フィルムコーティング製剤に水溶性ポリマーのアンダーコーティング、ワックスコーティング及び水溶性ポリマーのオーバーコーティングの3層のコーティングをしてなることを特徴とする防湿性且つ易水崩壊性コーティング製剤。

【請求項2】ワックス層を熱溶融処理してなることを特徴とする請求項1記載の防湿性且つ易水崩壊性コーティング製剤。

【請求項3】水溶性ポリマーがヒドロキシプロピルセルロース及び／又はポリビニルピロリドンである請求項1又は請求項2記載の防湿性且つ易水崩壊性コーティング製剤。

【請求項4】ワックスコーティングの重量がフィルムコーティング製剤の重量に対して0.5～2.0%であることを特徴とする請求項1又は請求項2記載の防湿性且つ易水崩壊性コーティング製剤。

【請求項5】ワックスが融点40～90℃のパラフィン、ミツロウ、ステアリアルアルコールの1種又は2種以上である請求項1又は請求項2記載の防湿性且つ易水崩壊性コーティング製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬、食品、飼料、工業用品において、フィルムコーティング製剤として用いられる錠剤、顆粒剤、丸剤、細粒等における防湿性且つ易水崩壊性ワックスコーティング技術を提供するものである。

【0002】

【従来の技術】錠剤、丸剤、顆粒若しくは細粒など医薬、食品、飼料、工業用品における固形製剤のコーティングとしては、主として蔗糖水溶液からなる糖衣用シロップを被コーティング製剤に被覆して糖衣層を生成せしめる糖衣コーティングと、例えば各種セルロース系又はアクリル系物質からなるフィルム形成能を有する高分子物質溶液を同製剤に噴霧し、当該高分子物質膜を被覆形成せしめるフィルムコーティングとがある。糖衣コーティングは仕上がった場合は防湿性及易水崩壊性を有するが製造工程中の吸湿は免れない。

【0003】フィルムコーティングを実施する場合、所望のフィルム形成性物質をもった有機溶媒に溶解させ、この溶液を噴霧して行っていたが、近年これら作業の安全性、環境保全、コストの低減の面から水溶液若しくは水懸濁性のいわゆる水系コーティングが採用され、そのためのコーティング基剤、特に腸溶基剤も開発されている。例えば、セルロース系の腸溶基剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（以下HPMCASという）、又アクリル系の腸溶基剤としてはメタアクリル酸コポリマーLD「オイドラギットLD-30D（商品名）」等が知られている。これらの

剤皮は、一定の透湿性を有しており、防湿性に欠けるものである。

【0004】そして更に、これら固形製剤の水系及び有機溶媒系コーティングにおける腸溶皮膜の耐酸性向上と水系コーティング層の苦味のマスキングを図る為に、上記の腸溶コーティングにワックスコーティングを付与する方法（特開昭63-27423号）も開発されているが、この方法を固形製剤の防湿性及易水崩壊性の点から考慮すると、防湿性の点では改善されているものの、易水崩壊性に問題点を有していた。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】医薬、食品、飼料及び工業用品のコーティングにおいては、酵素、ビタミン剤、抗生物質等の生理活性物質の防湿性且つ易水崩壊性が要求されているが、しかし、従来のコーティング製剤においては、防湿性且つ易水崩壊性の両方を満足するものではなく、従って、防湿性且つ易水崩壊性のコーティング製剤の開発が切望されていた。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記問題点を解決するため鋭意研究を重ねた結果、水系或いは有機溶媒系フィルムコーティング製剤に水溶性ポリマーのアンダーコーティング、ワックスコーティング及び水溶性ポリマーのオーバーコーティングの3層のコーティングを施すことを試みたところ、防湿性及易水崩壊性の両者を満足させるコーティング製剤を製造できることを見いだして本発明を完成させた。

【0007】即ち、本発明は、水系或いは有機溶媒系フィルムコーティング製剤に水溶性ポリマーのアンダーコーティング、ワックスコーティング及び水溶性ポリマーのオーバーコーティングの3層のコーティングをしてなることを特徴とする防湿性且つ易水崩壊性コーティング製剤である。

【0008】本発明の腸溶コーティング前の核顆粒としては、通常の混合・撹拌造粒、押出造粒、転動造粒、溶融造粒などで得られた顆粒が用いられ得るが、より好ましくは、核粒子を用いた転動造粒によって得られた顆粒が用いられる。この場合の核粒子は糖質系が用いられ、例えば、市販の白糖製のもの、白糖を主体に澱粉を含有するもの、結晶セルロース製のもの、結晶セルロースを主体に糖類または澱粉類を含有するもの何れか1つまたはその組み合わせを用いることができる。

【0009】腸溶性コーティングとしては、水系及び有機溶媒系コーティングの何れをも使用できるが好ましくは、水系コーティングを使用するのがよい。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCF）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、セルロースアセテートフタレート（CAP）、カルボキシメチルエチルセルロース（QEC）、メタアクリル酸-アクリル酸エチルエステル共重

合体から選ばれた1つまたはその組み合わせであれば良い。腸溶層のコーティング層は、担持される薬物の量や薬物の水溶性および賦形剤の性質などにより影響を受けるが、核粒子の重量に対して腸溶性基剤の量として概ね15〜50重量%で、十分な腸溶性が得られる。

【0010】本発明は、腸溶層コーティングに更に、水溶性ポリマーのアンダーコーティング、ワックスコーティング及び水溶性ポリマーのオーバーコーティングの3層のコーティングを施すことによって防湿且つ易水崩壊性のコーティング製剤を得ることを特徴とするものである。

【0011】ワックスコーティングの前後に行うアンダー及びオーバーコーティングのための水溶性ポリマーとしては、通常フィルムコーティングに汎用されるヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース（MC）、ポリビニルピロリドン（PVP）の何れか1つまたはその組み合わせを用いることができ、この中ではHPC及びPVPが耐油性から好ましい。

【0012】ワックス層に上下のフィルム層を施すことによって、ワックスの溶融時におけるワックスの含浸と拡散を防ぐこと（即ち、耐油性を意味する）ができる。

【0013】そして、オーバーコーティング時の加熱によってワックスが溶融することにより、防湿性が得られ、又、オーバーコーティング層は、ワックス層に親水性をも与えるので、これによって易水崩壊性も得られる。

【0014】こうして本発明の防湿性且つ易水崩壊性コーティング製剤が得られるのであるが、本発明のコーティング製剤の防湿性に関しては、更に、ワックスコーティング層に熱溶融処理を施すことがより好ましい。ワックスの加熱溶融によりワックス層が均一に伸展し、ほとんど透湿性のない薄膜となり、これによって本発明のコーティング製剤の防湿性がよりよく達成され得るからである。

【0015】ワックスコーティングに使用するワックスとしては、動植物性及び工業性の何れのものをも使用できるが、融点40〜90℃のものが操作上扱い易い。好ましくは、パラフィン、ミツロウ、ステアシルアルコールを用いることができ、ワックスコーティングは、腸溶コーティングに対して概ね0.5〜2.0%（重量比）である。

【0016】ワックスコーティングは、従来公知の腸溶*

機種 フローコーター（FLO-5）／ローターコンテナ（PRC-5）

スプレーガン（AIR型、ノズル ϕ 1.8 mm ϕ 、P.C.全開、空気圧200L/min）

アンダーコーティング：

スプレー液 : PVPK30／エタノール／水（125:500:649）

噴霧量 : 558 g

剤皮量 : 46.7 g

温度

呼吸気 : 60〜70℃

*コーティング装置を適用することで製することができる。

例えば、流動層コーティング装置、遠心コーティング装置、攪拌転動型コーティング装置、攪拌流動層コーティング装置、パンコーティング装置等が挙げられる。

【0017】次に実施例により、本発明を更に詳細に説明する。

【0018】

【実施例】

実施例1

1) コーティング用酵素顆粒の調製：核剤として糖質系核粒子（商品名ノンバレル NF-101 26〜36号；フロイント産業社製）2,500gを用い、これに結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース（HPC）（HPC EF-C；信越化学工業製）4%水溶液150g、蛋白分解酵素（商品名プロテアーゼP「アマノ」；天野製薬社製）600gを混合造粒機ハイスピードミキサーFS-GS-25J（深江工業社製）で混合造粒しコーティング用の酵素顆粒3050gを得た。

【0019】2) 腸溶コーティング

得られた酵素顆粒3.0kgを流動層コーティング装置（FLO-1；フロイント産業製）に仕込み、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）（TC-SR；信越化学工業製）90gとタルク（キハラ化成製）450gを精製水2400gに溶解したコーティング溶液を給気温度80℃、35g/minでスプレーして水溶性内側被覆顆粒1730gを得た。

【0020】内側被覆コーティングに引き続き、前記水溶性被覆顆粒3.0kgを仕込み、腸溶性基剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）（AS-MF；信越化学工業製）1050g、可塑剤としてクエン酸トリエチル（シトロフレックス2；フアイザー製）294g、タルク315gを15℃の精製水8841gに分散して調製されたコーティング液を給気温度80℃、120g/minでスプレーして腸溶コーティング顆粒を4,490g得た。

【0021】3) 防湿性且つ易水崩壊性付与コーティング：腸溶コーティングに引き続き、アンダーコーティング用水溶性ポリマーとしてPVP、オーバーコーティング用水溶性ポリマーとしてHPC/PVP、及びワックスとしてステアシルアルコールをそれぞれ用い、下記の条件で防湿性且つ易水崩壊性を付与するためのコーティングを行った。

【0022】

5

6

排気 : 42~50℃
 風量 : 4.5 m³/min
 ローター回転数: 200 rpm
 工程時間 : 19 min

【0023】

ワックスコーティング:

スプレー液 : ビーズ ワックス/ステアリルアルコール/エタノール/
 アセトン/水 (15:2:75:75:75)
 噴霧量 : 657 g
 剤皮量 : 51.2 g
 温度
 呼気 : 40℃
 排気 : 25~36℃
 風量 : 4.5 m³/min
 ローター回転数: 200 rpm
 工程時間 : 64 min

【0024】

オーバーコーティング:

スプレー液 : HPC/PVP/ステアリルアルコール/エタノール (24:24
 :4.5:640)
 噴霧量 : 616 g
 剤皮量 : 46.7 g
 温度
 呼気 : 42~54℃
 排気 : 28~34℃
 風量 : 4.5 m³/min
 ローター回転数: 200 rpm
 工程時間 : 35 min

【0025】4)ワックス層の熱溶融処理:ワックス層の熱溶融のための条件は下記によって行い、その後、乾燥工程を経て仕上がり量2,780gの本発明のコーティング製剤を得た。

【0026】

温度

呼気 : 39~48℃
 排気 : 31~38℃
 風量 : 4.5 m³/min
 ローター回転数: 200 rpm
 工程時間 : 25 min

*ついて、吸湿試験を試みた。

30 試験方法: サンプル品1gを重量既知(W₁)のガラス瓶に秤取(W₂)し、100%湿度デシケーターに放置し、1日目、8日目、11日目及び21日目毎に全重量を測定(W₃)し、吸湿量(%)を下記式により求めた。

$$\text{吸湿量}(\%) = (W_3 - W_1 - W_2) \times 100 / W_1$$

 各サンプルの測定値は、表1に示される。尚、易水崩壊性(崩壊性と略す)は日本薬局方・一般試験法の崩壊試験によって調べた。

【0028】

【表1】

【0027】こうして得られた本発明のコーティング製剤と公知の腸溶コーティング剤とのそれぞれのサンプル*

サ ン プ ル	吸 湿 量 (%)				崩 壊 性
	1日	8日	11日	21日	
腸溶コーティング剤	8.15	43.9	(-)	(-)	適
本発明コーティング剤	0.7	2.75	3.89	5.15	適

表中(-)は、測定を省略したことを意味する。

【0029】表1より明らかなように、公知の腸溶コーティング剤は8日目で43.9%の吸湿率を示すのに対し本

発明のコーティング製剤は、21日経過後でも吸湿量は5.15%にすぎない。この結果から、公知の腸溶コーティン

グ剤に比して本発明のコーティング剤は、はるかに防湿性を有していることが分かる。又、日本薬局方・崩壊試験にも適合しており、それ故、易水崩壊性をも有していることが確かめられた。

【0030】

【発明の効果】本発明は、フィルムコーティング製剤に水溶性ポリマーのアンダーコーティング、ワックスコー

キティング及び水溶性ポリマーのオーバーコーティングの3層のコーティングをしてなることを特徴とする防湿性且つ易水崩壊性コーティング製剤に関するものであり、医薬、食品、飼料、工業用品において、フィルムコーティング製剤として用いられる錠剤、顆粒剤、丸剤、細粒等における防湿性且つ易水崩壊性ワックスコーティング技術を提供するものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 8 L 1/28	L A A		C 0 8 L 1/28	L A A
39/06	L J Y		39/06	L J Y
91/06	L S J		91/06	L S J